STREPTOMYCINOTHERAPIE

des

AFFECTIONS PULMONAIRES DU CHIEN

ÉCOLE NATIONALE VETÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1951 N° 4

STREPTOMYCINOTHÉRAPIE DES AFFECTIONS PULMONAIRES DU CHIEN

THÈSE

pour le doctorat vétérinaire

(Diplôme d'État)

Présentée et soutenue publiquement en Janvier 1951
devant la
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

H. PRAT

Né le 23 Février 1926, à Oust (Ariège)

JURY
- Président : M. MOREL, *Professeur à la Faculté de Médecine.*
- Assesseurs :
  - M. DARRASPEN, *Professeur à l'École Vétérinaire.*
  - M. LASSERRE, *Professeur à l'École Vétérinaire.*

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Palais
TOULOUSE

1951

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

PERSONNEL ENSEIGNANT

	MM.
Directeur honoraire	MARTIN.
Professeur honoraire	LECLAINCHE.
Directeur	PONS.

PROFESSEURS

Chimie et Pharmacie	GODFRAIN.
Anatomie	FLORENTIN.
Physiologie	BRUNAUD.
Anatomie Pathologique, Inspection des viandes	LOMBARD.
Parasitologie	BRIZARD.
Médecine	DARRASPEN.
Chirurgie	LASSERRE.
Pathologie du Bétail	BERTHELON.
Maladies Microbiennes	SAURAT.
Zootechnie	PONS.

AGRÉGÉS

Anatomie	BENOIT.
Médecine	FLORIO.
Chirurgie	PUGET.
Zootechnie	LADRAT.

CHEFS DE TRAVAUX

Pathologie du Bétail	TOURNUT.
Maladies Microbiennes	LAUTIÉ.
Physiologie	LABOUCHE.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Pisciculture et maladies des Poissons	SECONDAT.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (Délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891, et du Conseil de l'Ecole en date du 13 juin 1924).

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PÈRE

A MA MÈRE

Humble témoignage de mon amour
filial et de ma grande reconnaissance.

A TOUS MES PARENTS

A TOUS MES AMIS

À NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOREL

de la Faculté de Médecine de Toulouse.

Pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de notre Jury de thèse.

Hommages respectueux.

À NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARRASPEN

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Chevalier de la Légion d'honneur.

Dont nous n'oublierons jamais la grande bonté.

Témoignage de notre vive gratitude pour l'intérêt qu'il nous a toujours porté.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LASSERRE

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Officier de la Légion d'honneur.

Dont nous conserverons toujours le souvenir.

En remerciement de son enseignement et en témoignage de notre reconnaissance.

A TOUS NOS MAITRES
ET A TOUS CEUX QUI NOUS ONT AIDÉ
DANS NOS DÉBUTS PROFESSIONNELS

A MES CAMARADES D'ÉTUDE

INTRODUCTION

La streptomycine découverte par WAKSMAN, SCHATZ et BUGIE, est entrée dans le domaine de la thérapeutique vétérinaire. Les merveilleux effets obtenus et signalés en médecine humaine en firent rapidement une panacée s'adossant à celle de la pénicilline.

De nombreux travaux déterminant les indications et la posologie du médicament chez l'homme, n'ont pas tardé à être publiés et nous ont amené à utiliser ce produit chez nos animaux.

M. le Professeur DARRASPEN, en nous inspirant le sujet de la thèse, nous conseilla de chercher la valeur de cette substance dans le traitement des affections pulmonaires du chien dont nous connaissons la fréquence et la gravité surtout comme complication de la maladie de CARRÉ.

Si l'étiologie et les symptômes de ces manifestations pulmonaires sont parfaitement connus, le traitement reste encore incertain malgré l'utilisation de la pénicilline et avant elle, de nombreux sérums et vaccins.

Les antiseptiques généraux, balsamiques ou autres gardent toute leur valeur, mais les méthodes utilisées pour les amener au contact du poumon sont nettement insuffisantes.

Si, par notre modeste contribution, nous pouvons ajouter à ces divers traitements une nouvelle thérapeutique, la streptomycinothérapie, notre travail sera largement récompensé.

Avant d'entrer dans l'exposé de la méthode, il nous paraît nécessaire de présenter un résumé des différentes manifestations pulmonaires observées chez le chien, notamment dans la maladie de CARRÉ. Nous poursuivrons notre exposé par une étude générale de la streptomycine et de la streptomycinothérapie. Nous terminerons en publiant quelques observations inédites recueillies au Service de Clinique Médicale de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse.

PREMIÈRE PARTIE

Quelques généralités sur les formes respiratoires de la maladie de Carré

Très redoutée des éleveurs et amateurs de chiens, à cause de la mortalité croissante qu'elle entraîne, la maladie de CARRÉ se présente sous différentes formes cliniques. Bien que la fréquence de la forme respiratoire ait diminué par rapport aux autres manifestations : digestive, cutanée, oculaire et surtout nerveuse, il ne faudrait cependant pas croire que les localisations pulmonaires soient devenues une rareté.

Notre travail essayant d'apporter une amélioration dans le traitement de ces affections nous entraîne, avant d'entrer dans l'exposé de l'utilisation de l'antibiotique, de présenter une étude sommaire des différentes affections de l'arbre respiratoire.

Nous commençons par les symptômes, puis nous décrirons les lésions, la prophylaxie et le traitement utilisé jusqu'à présent.

1. Symptomatologie.

Après une incubation de trois ou quatre jours, vont apparaître des troubles généraux et des localisations très marqués. Ce sont soit : du coryza, caractérisé par l'inflammation de la muqueuse pituitaire; des éternuements fréquents; un jetage séreux abondant et très souvent une obturation plus ou moins complète des cavités nasales, par des bouchons muqueux, rendant la respiration difficile.

Mais l'inflammation poursuit rapidement son chemin et nous observons une pharyngite et une laryngite, le plus souvent associées, avec de violents accès d'une toux sèche, pénible, enrouée, facilement provoquée et un jetage muqueux ou muco-purulent bilatéral.

Par l'intermédiaire de la trachée, la réaction inflammatoire atteint les grosses bronches. Nous voyons alors une trachéo-bronchite, caractérisée surtout par une toux sèche, par accès, une respiration accélérée. A l'auscultation des râles ronflants et quelques râles sibilants une respiration rude.

Enfin les fines ramifications sont atteintes donnant naissance à la bronchite capillaire. Dès le début, les symptômes d'asphyxie dominent, la dyspnée s'exagère au moindre effort, la respiration est superficielle, soubresautante, discordante, le souffle labial est observé. Le jetage blanchâtre, grisâtre, muqueux ou muco-purulent est souvent strié de sang. L'auscultation révèle des râles muqueux, sibilants et ronflants, une respiration soufflante dans les parties antéro-inférieures de la poitrine.

La broncho-pneumonie est l'aboutissement quasi cons-

tant de l'évolution du processus inflammatoire. Nous remarquons alors une dyspnée intense, une toux fréquente, courte et avortée, un jetage abondant muco-purulent ou purulent, rouillé ou fétide. A la percussion on rencontre de petites zones de matité ou de submatité; l'auscultation permet de percevoir des râles muqueux, sibilants et crépitants et une respiration soufflante.

2. Lésions.

Les lésions varient suivant le stade de l'évolution auquel la mort a surpris l'animal. Sur les premières voies, ce sont celles de l'inflammation catarrale. Dès le début la muqueuse est rouge, sèche, puis, dans un deuxième temps, recouverte d'un exsudat séreux. Sur les bronches on note de la rougeur.

A la dessiccation fait suite l'exsudation et les glandes bronchiques laissent sourdre un exsudat qui au début séreux, peut devenir muqueux ou muco-purulent. Dans la broncho-pneumonie les foyers malades sont disséminés et on trouve des lésions différentes suivant les stades d'évolution. Au stade d'engouement la congestion débute tout autour de la bronchiole enflammée et s'étend progressivement. Les parties atteintes sont plus denses; l'élasticité est diminuée, tandis que la consistance est légèrement augmentée.

Au stade d'hépatisation rouge, les parties malades ont un caractère hémorragique qui leur donne une coloration rouge-violacée. Le module péribronchique de Charcot est le caractère le plus important de la broncho-pneumonie. En pressant sur une coupe faite dans la partie malade, on voit sourdre du pus.

Un troisième stade ou stade d'hépatisation grise est rarement observé, il constitue une véritable suppuration diffuse. Le poumon a, par endroits, une coloration grisâtre, tirant sur le jaune. Sur la coupe s'écoule un liquide puriforme, trouble, épais, grisâtre.

3. Prophylaxie.

Les prophylaxies sanitaires et hygiéniques, portant sur la séquestration des chiens malades, la désinfection des niches, l'alimentation à base de viande, toujours nécessaires, sont dominées par la prophylaxie médicale. Celle-ci utilise de nombreux vaccins et sérums proposés depuis une cinquantaine d'années. Les premiers, préconisés par Liguères, Joly, Dassonville, Puntoni et Lebailly, sont aujourd'hui abandonnés et ont laissé place aux vaccins de Laidlaw et Dunkin, 1928, de Green, 1939, et de Goret ou même, à l'association sérum-vaccin.

4. Traitement.

Après avoir placé l'animal dans les meilleures conditions hygiéniques possibles, on peut entreprendre un traitement qui comprend diverses indications :

1° Révulsion du thorax à la farine de moutarde, à l'essence de térébentine, ou toute autre médication qui créera une dérivation par congestion périphérique.

Cette application révulsive doit être suivie d'enveloppements chauds. Nos anciens la considéraient comme la seule thérapeutique efficace; nous devons reconnaître qu'elle n'a pas encore démérité;

2° Stimuler l'organisme par un abcès de fixation et

l'aider par des diurétiques qui favoriseront l'élimination des toxines. Il ne faut pas oublier que « la maladie est au poumon et le danger au cœur », donc il faut soutenir et renforcer ce dernier par des toni-cardiaques;

3° Antiseptie pulmonaire : tous les antiseptiques connus ont été utilisés avec plus ou moins de succès.

Parmi eux, le sérum polyvalent de LECLAINCHE et VALLÉE, les sulfamides à forte dose, la pénicilline, ont laissé un traitement encore insuffisant.

L'idéal serait de trouver une substance inoffensive pour l'organisme et suffisamment antiseptique pour remplir toutes les conditions requises.

Nous n'avons pas encore une substance unique, mais la streptomycine agissant soit seule, par son action sur des germes encore à l'abri des autres substances, soit associée à celles-ci, nous a donné l'idée de l'expérimenter, afin d'ajouter à cette liste un médicament nécessaire au traitement des affections pulmonaires.

DEUXIÈME PARTIE

La Streptomycine

Chapitre premier

HISTORIQUE

Bien avant la découverte de substances douées d'un pouvoir antibiotique, Pasteur et Joubert avaient signalé l'inhibition d'une culture des germes de l'antrax par les bactéries de l'air.

Le père de la bactériologie prophétisait alors : « Tous ces faits (les antagonistes microbiens) autorisent peut-être les plus grandes espérances au point de vue thérapeutique. » Il ne devait pas être démenti. A partir de cette date, de nombreux travaux contribuèrent à maintenir cette idée hors de l'oubli.

Les constatations des biologistes de la fin du siècle dernier avaient permis d'établir que le plus grand nombre des bactéries responsables des infections fréquentes, bien qu'ils fussent déversés sans cesse dans les sols et en grande quantité ne s'y accumulaient pas et en disparaissaient tôt ou tard. Ceci ne tenait pas au sol lui-même, constituant un milieu défavorable, ou incapable de les

nourrir, mais était dû à des micro-organismes soprophytes normaux du sol agissant comme antagonistes et détruisant ces bactéries, et à d'autres micro-organismes qui produisaient des substances antagonistes.

En 1939, DUBOS met en évidence les propriétés antagonistes d'un micro-organisme tellurique, le bacillus brevis, et isole de certaines souches, la thyrothricine.

C'est le stimulus qui va inciter les chercheurs de la Rutgers University, à examiner la flore du sol, en même temps que l'Ecole d'Oxford reprend pour la mener à bien, l'étude de la pénicilline.

Les progrès rapides réalisés en 1941-1942 concernant la pénicilline montrent qu'on dispose d'une substance incomparable pour combattre les infections à germes positifs.

En 1941, WAKSMAN mentionne un nouvel antibiotique: la streptothricine exerçant un effet toxique tardif et cumulatif. Ce n'est qu'après avoir passé en revue quelques milliers de micro-organismes que WAKSMAN, SCHATZ et BUGIE isolent une nouvelle substance : la streptomycine, douée d'un pouvoir antibiotique vis-à-vis des bactéries gram-positives et gram-négatives. Grâce à la mise au point des méthodes d'extraction, de titrage et d'expérimentation, la streptomycine, fruit d'une saine coopération internationale, a pris place dans l'arsenal thérapeutique.

Chapitre II

PROPRIETES DE LA STREPTOMYCINE

Un développement réduit de la préparation et du contrôle de la streptomycine laissera place à ce qui intéresse plus particulièrement le praticien : les caractères cliniques et thérapeutiques.

Souches actives.

Il n'existe qu'un très petit nombre de souches de streptomyces griseus, productrices de streptomycine. Outre les deux souches isolées par Waksman, il n'en a été découvert, malgré d'innombrables essais, que deux nouvelles; ce champignon représente donc une espèce très hétérogène en regard de cette faculté. En plus, une surveillance continue est nécessaire pour sélectionner les descendants fertiles, car les cultures actives sont susceptibles de subir des mutations en souches inactives.

Milieu de culture.

Au contraire de la pénicilline, l'élaboration de streptomycine exige la présence dans le milieu d'un facteur de croissance, extrait de viande, sinon la production est à peu près nulle.

Milieu de Waksman.

Extrait de viande de bœuf.....	3- 5	grammes
Peptone.....	5	»
Glucose.....	10	»
Cl Na.....	5	»
Eau.....	1	litre

PH : 6,5 à 7,0.

L'aération doit être large, et afin de stimuler la sporulation, Le Page a proposé un milieu solide.

D'abord préparé à l'aide de cultures en surface, la streptomycine s'obtient désormais à partir de cultures immergées qui augmentent le rendement ; et toujours dans les conditions d'aseptie les plus rigoureuses.

Concentration et purification.

Le bouillon soutiré est centrifugé et filtré. Le filtrat est repris et traité par du charbon activé qui absorbe entièremen l'antibiotique.

Le charbon lavé à l'alcool pur pour éliminer les impuretés, est traité par l'alcool-acide qui entraîne la streptomycine. Cette solution acide diluée est traitée par l'acide phosphotungstique qui précipite la streptomycine avec toutes les bases organiques présentes. Celles-ci sont transformées en picrate qu'on dissocie. Le sel peut alors être transformé en chlorhydrate ou sulfate et isolé par cristallisation fractionnée.

Propriétés générales.

Physiques.

La streptomycine purifiée se présente sous la forme d'une poudre ivoire, soluble dans l'eau, le sérum physio-

logique, les solutions aqueuses, et comme nous le verrons plus loin, la substance retard, insoluble dans les solvants organiques, alcool, éther, acétone, etc...

A l'état sec, sa stabilité et celle de ses sels sont remarquables, même à une température élevée. L'addition de formol à 0,05 % ne provoque pas d'altération sensible. Résistante à la chaleur, la streptomycine l'est aussi aux variations du pH; à 25° elle n'est pas affectée par des pH, compris entre 2 et 9. Elle est extrêmement résistante aux agents biologiques. Ni les moisissures, ni les bactéries, ni les divers enzymes connus ne se sont montrés jusqu'ici capables de la détruire.

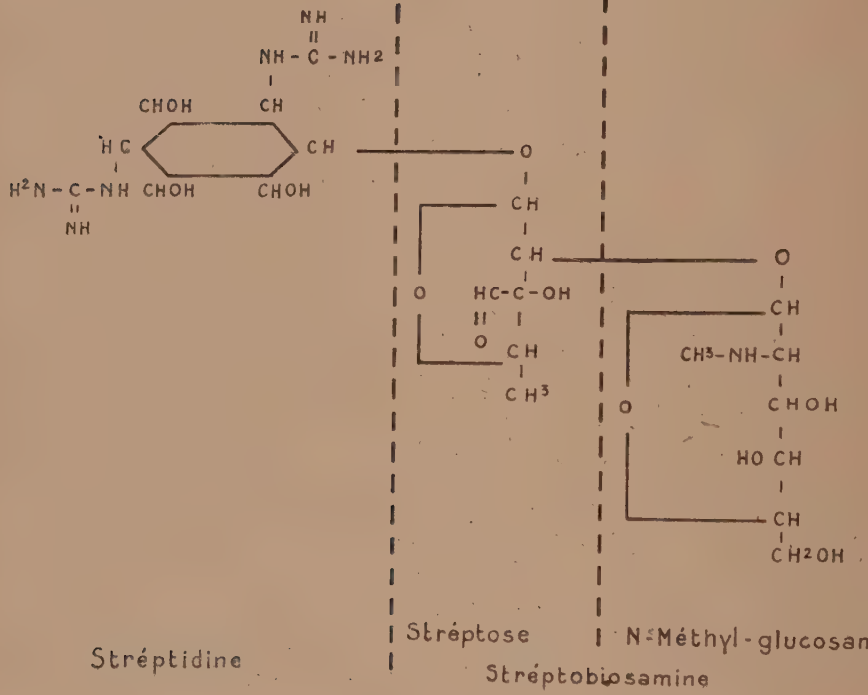
Composition chimique.

Substance quaternaire de formule brute C21 . H39 . N7 . O12; elle ne contient ni métal, ni métalloïde. Elle est formée d'une base cyclique hydroxylée, la streptidine et d'un saccharide aminé, la streptobiosamine réunis par une liaison glucosidique.

C'est une combinaison cyclique de streptidine (1-3 diguanido - 2-4-5-6 tétrahydroxy-cyclohexane) et de streptobiosamine (N-Méthylglucosamide-Streptose). Poids moléculaire : 581.

La combinaison chloro-calcique destinée aux usages thérapeutiques est un complexe trichlorydrate-chlorure de calcium de formule : $(C21\ H39\ O12\ N7\ 3\ Cl\ H)^2\ Cl^2\ Ca$ de poids moléculaire : 1.492.

Formule développée de la Streptomycine



Dérivés de la streptomycine.

Parmi les très nombreux dérivés, il en est deux qui méritent de retenir l'attention : la dihydrostréptomycine est un produit de réduction caractérisé par la transformation du noyau aldéhydique central le streptose en une fonction alcool primaire. Fait remarquable, le composé ainsi obtenu reste biologiquement actif et se montre aussi peu toxique.

Le Maltol est dérivé de l'hydrolyse de la streptomycine en présence d'un alcali dilué chauffé.

Titrage.

Dans l'impossibilité où se trouvaient les premiers chercheurs de disposer d'une substance cliniquement pure, ils durent avoir recours, comme pour la pénicilline à un étalonnage biologique.

Schatz et Wakman utilisèrent dans ce but la mesure du pouvoir antagoniste, à l'égard d'une souche d'Escherichia coli. L'unité Waksman « S » fut définie : la quantité de streptomycine qui dans un centimètre cube de milieu, empêche le développement d'une souche particulière d'Eschérichia coli.

A côté de cette unité « S » on créa une unité plus forte « L » rapportée à un litre du milieu. Leur valeur restant affectée d'une certaine imprécision, dès que le produit cliniquement pur, fut isolé, on procéda à la pesée; ainsi l'unité « B» unité pondérale, est définie comme la quantité de streptomycine dont le potentiel antibiologique est égal à celui d'un gramme de streptomycine base cristallisée. Le choix est porté sur une souche de *Klebsiella pneu-*

moniæ. Les dilutions standard sont effectuées à partir d'une solution mère de streptomycine dosée à une unité par centimètre cube. Avec une pipette on prélève 2 cc. de bouillon ensemencé qu'on dépose dans chacun des 12 ou 18 tubes à hémolyse stérilisés. Les diverses dilutions du standard et de l'échantillon à titrer sont introduites dans les tubes à volume égal à l'inoculum. On porte à l'étuve 15 heures à 37° C. A leur sortie les tubes sont agités et l'on apprécie le plus dilué qui reste absolument limpide.

Propriétés biologiques.

Activité antibactérienne.

Le pouvoir antibiotique d'une substance à l'égard d'un germe s'exprime par la plus petite quantité de cette substance capable d'entraver complètement la croissance de ce germe dans un centimètre cube de milieu approprié à pH convenable. Il est curieux de constater que les germes sensibles sont les gram-négatifs, alors que le plus sensible est *Mycobacterium tuberculosis* gram-positif, sur lequel elle agit à des doses très faibles.

Sensibilité des germes.

Le champ d'action de la streptomycine intéresse de nombreuses espèces gram-négatives. A des concentrations relativement peu élevées, elle suspend la multiplication des germes; pour certains auteurs, cette bactériostase résumerait toute l'action antibiotique de la streptomycine. En réalité, elle exerce un effet bactéricide marqué sur la plupart des espèces microbiennes. Si les auteurs précédents l'ont nié, c'est pour n'avoir considéré que des con-

centrations insuffisantes. Mais étant bactéricide certaines souches très résistantes empêchent cette action complète, et on observe seulement une diminution partielle du nombre de germes; en plus, interviennent l'influence de la densité microbienne qui modifie dans une certaine mesure l'intensité de l'action antibiotique d'une concentration donnée de streptomycine; l'influence du stade évolutif des bactéries : les cultures jeunes semblent plus sensibles; l'action de la streptomycine sur les spores est très limitée. De même entre en jeu l'influence de la valeur nutritive du milieu; les milieux pauvres rendent les germes plus vulnérables à l'action de la streptomycine.

La nomenclature détaillée des germes sensibles a été présentée dans de très nombreux ouvrages. Son activité s'affirme notamment à l'égard des bacilles de PFEIFFER et de FRIEDLANDER; du bacille pyocyanique et de diverses espèces appartenant aux genres *Brucella, Salmonella, Pasteurella* et *Schigella.* Son influence sur diverses bactéries prenant le gram, ne saurait être niée, les streptocoques, les staphylocoques sont sensibles. Bien qu'on ait tendance à négliger son action sur eux, en raison de leur susceptibilité habituelle à la pénicilline, il n'en reste pas moins qu'en cas de résistance secondaire, elle peut être appelée à se substituer à l'antibiotique défaillant.

Résistance secondaire.

Les premières expériences d'accoutumance des êtres inférieurs remontent en 1854. Depuis de nombreuses observations ont été rapportées. Après des analyses faites sur la sulfamidorésistance, arrivèrent celles sur la pénicillinorésistance. Parmi les diverses espèces, toutes se sont montrées susceptibles d'acquérir très rapidement un

haut degré de résistance tant *in-vitro* qu'*in-vivo*. La résistance acquise à la streptomycine est une propriété autonome, sans lien avec le pouvoir pathogène. MILLER déterminant la virulence de chaque souche de méningocoque avant et durant l'installation de la résistance secondaire, n'a jamais constaté d'atténuation du pouvoir pathogène : chez la souris, les souches devenues résistantes sont aptes à provoquer une septicémie mortelle rebelle à l'administration de fortes doses de l'antibiotique. Sur le plan clinique LUCAS a toutefois noté que même, lorsque les souches deviennent résistantes, la continuation ou la reprise du traitement s'accompagne presque toujours d'une amélioration, bien qu'il soit impossible à ces doses de détruire les germes résistants.

Cependant, l'indépendance à la résistance acquise à la streptomycine par rapport à la sensibilité à d'autres antibactériens, pénicilline-sulfamides, a pu être établie à plusieurs reprises. Des méningocoques devenus résistants à la streptomycine sont sensibles à la pénicilline et inversement. En présence de cette redoutable menace, il n'est qu'un moyen de défense : retarder au maximum l'heure de la pullulation microbienne. Il est nécessaire d'obtenir une concentration élevée le plus tôt possible, après l'inoculation et de maintenir la concentration en antibiotique convenable. Le résultat sera fonction de l'heure où le traitement sera commencé, autant que des doses et de la voie d'introduction. Chaque fois qu'une espèce microbienne sera sensible à un second agent, pénicilline, sulfamides, il y aura intérêt à associer d'emblée cet agent à la streptomycine.

Chapitre III

CIRCULATION DANS L'ORGANISME

Bien que les indications de la streptomycine sont pour une grosse part commandées par ses propriétés et son mode d'action, son cycle dans l'organisme n'en joue pas moins un très grand rôle.

Absorption.

Seule l'administration parentérale permet l'obtention de concentrations sanguines, d'efficacités thérapeutiques. Après l'injection intraveineuse d'une dose unique, la concentration sanguine du principe atteint un maximum en quelques minutes, puis elle décroît rapidement pendant les premières heures. Lorsque la même dose est injectée dans le muscle ou sous la peau, le taux sanguin maximum n'est atteint qu'au bout de 1 à 2 heures et on note que cette concentration est plus persistante d'où l'avantage de cette dernière voie.

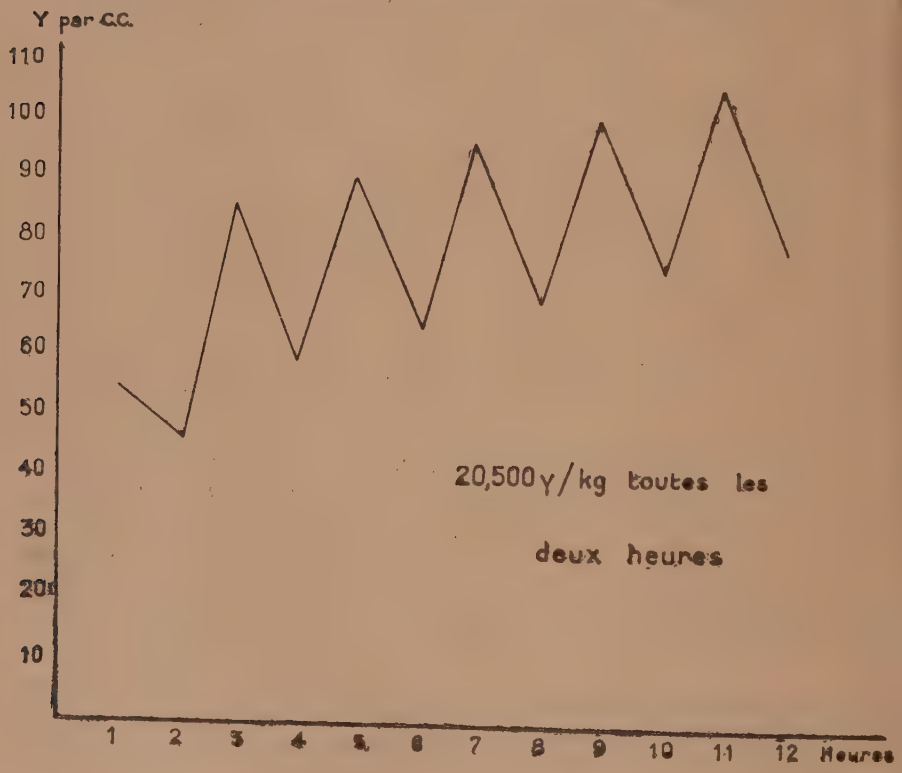
Comme pour la pénicilline, l'administration parentérale répétée toutes les 3 heures assure la persistance de concentrations sanguines d'efficacité thérapeutiques. Cependant, les injections répétées engendrent parfois un effet d'accumulation mais cela est le fait de facteurs individuels indépendants de tout état pathologique.

Après ingestion, la streptomycine n'est pas décelable dans le sang, ou seulement à l'état de traces; la plus grande quantité est récupérée dans les fescès. Ainsi la voie orale contre-indiquée pour le traitement des infections générales, trouve son application dans la thérapeutique des affections digestives.

Concentration sanguine.

Chez la souris, après une injection sous-cutanée de 5.000 unités par kg. on enregistre une concentration sanguine de 6,5 unités par centimètre cube moins de 15 minutes après l'injection.

Chez le chien, une dose de 3.700 à 7.400 unités par kg. procure d'emblée une concentration de 20 à 30 unités par centimètre cube. A la quatrième heure, le taux tombe à 2 unités par centimètre cube. La teneur du sang s'accroît lorsque la dose est répartie en plusieurs injections, fractionnées toutes les deux ou trois heures et est fonction de la quantité administrée par kilogramme de poids vif.



Diffusion.

La barrière hémo-méningée est difficilement franchie, sauf lorsqu'il y a méningite. La streptomycine diffuse rapidement dans la cavité péritonéale et son apparition dans le liquide d'ascite a été constatée une demi-heure après injection intra-veineuse.

Elle pénètre dans la circulation fœtale et le liquide amniotique, mais les taux sont en général moitié moindres que les taux maternels.

Elimination.

Quel que soit le mode d'administration l'élimination est rapide et se fait en grande partie par les urines.

Dans une série de 10 chiens, Stebbins retrouve 50 à 80 % du médicament éliminé dans les urines dans les 24 heures. Des traces sont retrouvées dans les fescès. Elles proviennent de l'excrétion biliaire, 5 à 10 %. Cependant elle n'est décelée dans aucun tissu et en particulier, elle n'est pas fixée par le système réticulo-endothélial.

Toxicité.

De nombreux auteurs, dans leurs expérimentations, ont été en présence de nombreux incidents. Ceux-ci semblent dus à la streptomycine elle-même responsable de manifestations de toxicité chronique au niveau du foie et du rein, à la pression osmotique de ses solutions. La sensibilité particulière de l'animal peut intervenir. Parmi ces différents facteurs, un surtout mérite d'être retenu : c'est le facteur impureté. Avec des lots suffisamment pur, la streptomycine est un produit relativement peu toxique et nous avons, entre les mains, une substance remarquablement efficace et très bien tolérée.

Chapitre IV

LA STREPTOMYCINOTHÉRAPIE

Nous limiterons notre travail au domaine de la pathologie pulmonaire. Nous exposerons ensuite les constatations et les résultats basés sur les observations que nous avons recueillies lors de notre expérimentation.

Préparations utilisées. Mode d'administration.

Les progrès de l'industrie mettent actuellement à notre disposition un produit bien purifié : la combinaison chloro-calcique de streptomycine, dont l'usage peut être jusqu'ici tenu pour inoffensif.

Nous avons employé la dihydro-streptomycine à l'état de sulfate.

L'administration parentérale représente la voie d'introduction habituelle et nécessaire de la streptomycine dans la plupart des cas.

Pour l'emploi, cette combinaison chloro-calcique est dissoute dans quelques centimètres cubes de sérum physiologique isotonique. Cette solution est injectée par voie intra-musculaire, dans les muscles de la cuisse ou les anconés.

Les injections intra-veineuses intermittentes sont déconseillées, car les concentrations sanguines de l'antibiotique, bien que rapidement obtenues, diminuent avec rapidité.

En plus, comme avec la pénicilline, on observe assez fréquemment une thrombose veineuse au point d'injection. Et surtout l'introduction dans la circulation des doses thérapeutiques en solution concentrée expose à des manifestations d'intolérance histaminique parfois sévères. En médecine humaine, pour maintenir une concentration constante, l'administration « goutte à goutte » est souvent employée; ce n'est pas une solution pour nous.

Certains auteurs, toujours en médecine humaine, ont préconisé un traitement local. Il est d'ailleurs rationnel quant à son but : porter le remède à la source du mal et obtenir la concentration utile avec des quantités moindres de produit. La solution est alors injectée par voie sous-arachnoïdienne, intra-pleurale, intra-péritonéale, instillations trachéo-bronchiques et inhalations par aérosols, instillations conjonctivales. Dans presque tous les cas, il est nécessaire de situer parfaitement le foyer d'infection, ce qui est très difficile en médecine vétérinaire, car on ne dispose pas des moyens nécessaires.

Retard a l'élimination.

Peut-on, comme pour la pénicilline, avoir recours à l'emploi de véhicules permettant d'obtenir une résorption plus lente de l'antibiotique ? Kolmer, Bondi et Dietz ont montré qu'une dose unique de streptomycine administrée dans 2 cc. du mélange, huile de pistache et 4 % de cire d'abeille, n'est résorbée qu'en petite quantité.

Dans nos expérimentations nous n'avons utilisé que la substance retard dont nous allons parler de la composition.

Substance retard.

Mise au point par F. Vincent, dont l'idée directrice a été l'emploi de métaux colloïdaux, les micelles étant composées de longues chaînes ramifiées, il a abouti à une combinaison de pectine et de gélatine très purifiées.

Une ampoule comprend :

Pectine	0,40 gr.
Gélatine	0,20 »
Procaïne	0,02 »
Sérum physiologique	10 cc.

La procaïne rend l'injection indolore et renforce l'effet retard.

Posologie.

La sensibilité des microbes varie avec l'espèce et avec les différentes variétés. Il nous semble donc impossible de fixer une posologie étroite.

Les injections diffuses paraissent réagir mieux que les localisées.

Il faut tenir compte des associations microbiennes avec des germes streptomycino-résistants qui empêchent d'agir la streptomycine.

Pour fixer les idées, nous citerons les doses préconisées. Les doses fractionnées de 0,25 grammes par jour parurent insuffisantes, au moins dès le début du traitement, aussi, dans le service de clinique médicale, conseilla-t-on une injection hypodermique de 1 gramme, en deux fois dans la journée, dissout dans 10 cc. de substance retard, puis réduite à 0,50 gramme dès la nette amélioration des

symptômes. Ainsi la dose minima nécessaire paraît largement couverte et les phénomènes de streptomycino-résistance risquent moins de compromettre l'évolution du processus.

Conduite du traitement.

Dès les premières expérimentations, il nous a paru nécessaire de suivre les règles préconisées dans la pénicillinothérapie :

1° N'utiliser que dans les infections à microbes sensibles à celle-ci;

2° L'administrer de manière à ce que les microbes soient atteints et tués;

3° Utiliser des doses suffisantes;

4° Prolonger le traitement assez longtemps.

Les principes nous ont paru satisfaisants dans la streptomycinothérapie, car une diminution progressive des doses peut amener des rechutes qui peuvent être graves, les germes ayant pu acquérir ainsi leur résistance secondaire.

L'arrêt brutal, après avoir maintenu une concentration optima, dès que l'ensemble des signes cliniques et microbiologiques rend probable la stérilisation souhaitée peut être employée, mais il nous paraît nécessaire de suivre encore un autre principe : Frapper fort, vite et assez longtemps.

Associations médicamenteuses.

Les associations médicamenteuses sont quelquefois supérieures aux méthodes univalentes.

En particulier les associations streptomycine-pénicil-

line, streptomycine-sulfamides sont parfois à recommander, notamment dans les broncho-pneumonies dues à de nombreuses espèces microbiennes.

La streptomycine peut aussi s'associer à d'autres antibiotiques, des vaccins, des sérums, etc... Les possibilités d'association sont donc très étendues, le praticien devra leur accorder un grand intérêt car elles augmentent précieusement le pouvoir thérapeutique.

Incidents-Accidents.

Par sa légère toxicité, la streptomycine a provoqué quelques accidents. En clinique vétérinaire, nous avons observé des réactions locales mais celles-ci dans un nombre infime d'expérimentations: telles que douleur, chaleurs localisées au point d'injection, des malaises, des nausées, des vomissements, des manifestations rénales, des troubles nerveux. En réalité, ces accidents sont insignifiants et cessent dès la fin du traitement.

Si nous avons constaté ces accidents, ils sont rares et ne semblent pas justifier de contre-indications.

TROISIÈME PARTIE

Chapitre premier

RÉSULTAT DE NOS OBSERVATIONS

Dès la découverte et l'utilisation de la streptomycine, surgit une importante bibliographie indiquant son utilisation dans un grand nombre d'affections et surtout en médecine humaine, dans le traitement de la tuberculose.

En ce qui nous concerne, nous nous sommes limités à l'utiliser dans le traitement de toutes les affections pulmonaires du chien.

Dans un but pratique, après un essai ayant pour dissolvant le sérum physiologique isotomique, nous avons employé la substance retard, et nous devons signaler les bons résultats obtenus avec ce produit qui a ensuite toujours servi à cet usage.

L'examen de quelques observations que nous inscrivons dans le chapitre suivant va nous permettre de préciser la valeur et les indications du traitement.

La posologie préconisée avant nous a paru insuffisante et au lieu de 0,25 gramme par jour, nous avons été amenés à injecter 1 gramme dès le début du traitement, pour réduire à 0,50 gramme et même 0,25 gramme dès qu'il n'y avait plus aucun signe alarmant.

Cette posologie nous semble rationnelle, car en streptomycinothérapie il ne faut pas administrer au début des doses insuffisantes.

Avec uniquement des injections biquotidiennes et l'utilisation de la substance retard, la streptomycinothérapie nous a donné des résultats satisfaisants.

Quand et comment devons-nous cesser le traitement ?

Nous devons, pour cela, voir une amélioration complète de l'état de l'animal. Un chien peut présenter une nette amélioration, après deux ou trois jours de traitement, faisant penser à la guérison et l'on est amené à arrêter la médication.

C'est souvent pour cette cause qu'arriverait une rechute, qui peut être plus grave que la maladie première, le germe ayant pu acquérir une résistance secondaire. Donc, malgré une nette amélioration, la continuation du traitement nous semble utile jusqu'à complète guérison.

Du point de vue général, nous ne devons l'utiliser que contre les germes streptomycino-sensibles, nous devrions alors faire une étude bactériologique. De tels examens sont très difficiles en médecine vétérinaire et si après quelques jours n'apparaît pas une nette amélioration, nous ne devons pas poursuivre cette lutte. Cependant, nous avons la possibilité de faire une association médicamenteuse : streptomycine-pénicilline. (Observations VII, IX, XII, XIII) et l'action de ces deux antibiotiques nous a paru apporter de bons résultats — un échec sur quatre — dans le traitement des formes les plus graves, pourrait-on dire mortelles.

Chapitre II

OBSERVATION (1)

Recueillie au Service de Clinique Médicale
de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse.
(Professeur Darraspen.)

Observation I.

Chien Setter Anglais, 8 mois.

Ce chien présente une respiration discordante, un jetage épais, muco-purulent, abondant, obstruant l'entrée des narines; un souffle labial accusé. Une toux petite, sèche, quinteuse, douloureuse.

A la percussion nous notons une légère submatite inféro-antérieure.

A l'auscultation, une respiration rude et un cœur accéléré battant sur un rythme pendulaire. En plus, de l'inappétence et une température de 41°. Dès le début, nous prescrivons une friction sinapisée, des fumigations répétées d'eucalyptus, un abcès de fixation et une injection intra-musculaire de pénicilline : 300.000 U. O.

(1) Nous remercions vivement M. le Docteur Cèbe, Conseiller Technique de la SPECIA pour avoir mis à notre disposition la streptomycine nécessaire à notre expérimentation.

Le lendemain, présentant des symptômes aussi accusés, acompagnés d'une température élevée, nous injectons en sous-cutanée 100 cc. de soluseptazine en deux fois avec en plus de nombreuses fumigations. Le jour suivant son état général ne s'étant pas amélioré, nous commençons un traitement à l'aide de streptomycine, que nous diluons dans du sérum physiologique et que nous injectons en intramusculaire : 0,50 gramme le matin, autant le soir. La température de 41° le matin est tombée à 39°3 le soir.

Les quatre jours suivants, avec les mêmes traitements accompagnés le troisième jour d'une injection de pénicilline et d'huile éthéro-camphrée, nous remarquons chaque jour une amélioration progressive de la respiration; le cœur devient régulier, le chien a un meilleur appétit, est gai, s'intéresse à tout.

Trois jours après, nous remarquons une incoordination motrice du train postérieur. Nous injectons bévitine, uroformine en intraveineuse et dihydro-streptomycine en sous-cutané.

Puis s'installe une diarrhée abondante que nous traitons avec 9 comprimés de Talidine chaque jour. Enfin, quatre jours après, il ne reste plus aucun signe, ni respiratoire, ni nerveux, ni digestif.

***

Observation II.

Chien Berger Allemand, 8 mois.

Depuis deux jours, il présente un jetage blanchâtre, très abondant, provoquant l'obstruction des cavités nasales. La respiration est superficielle, discordante, avec un souffle labial marqué et une toux fréquente, douloureuse.

A l'auscultation, nous notons une respiration accélérée, ronflante et quelques râles bronchiques, sibilants et muqueux, plus audibles à gauche. Le cœur est tumultueux. Ceci indique que l'animal atteint de bronchite-capillaire est à la limite de la broncho-pneumonie.

Le premier jour la température est de 40°2, nous injectons en sous-cutané 0,50 gramme de dihydro-streptomycine-retard, nous ordonnons des fumigations, une friction sinapisée sur la poitrine. une friction de teinture d'iode sous la gorge, ceci suivi d'un enveloppement chaud.

Le soir la température n'est plus que de 39°4, nous répétons le même traitement.

Dès le lendemain, après une descente en flèche de la température qui se maintiendra toujours autour de 38°5, nous notons à l'auscultation une respiration ronflante et sans râles, et au quatrième jour elle est devenue normale. Le chien quitte alors la clinique, ne présentant plus aucun signe de bronchite.

***

Observation III.

Chien Loulou, 9 mois.

Traité une semaine auparavant pour laryngo-trachéite, le chien présente actuellement de la bronchite capillaire.

La respiration est accélérée, discordante, pénible; le jetage muco-purulent; la toux fréquente, courte. A l'auscultation, nous entendons des râles sibilants surtout à

gauche; la percussion est normale. Très abattu, il présente de l'inappétence. La température est de 40°.

Nous faisons immédiatement un badigeonnage de la bouche et du pharynx, avec un collutoire au bleu de méthylène, suivi d'une friction externe de teinture d'iode; une friction sinapisée sur la poitrine et une injection de dihydro-streptomycine-retard : 0,50 gramme le matin, 0,50 gramme le soir.

Dès le lendemain la température est de 39°2, nous n'entendons plus aucun râle et nous nous contentons de badigeonnages et de fumigations.

Les jours suivants, il ne reste plus qu'un très léger jetage et une toux plus grasse qui disparaissent le cinquième jour.

Ainsi le chien quitte la clinique en bonne voie de guérison.

***

Observation IV.

Chien Berger Allemand, 4 mois.

Nous nous trouvons devant un cas de maladie de Carré avec localisations pulmonaires et oculaires. Le chien se présente dans un état de misère physiologique et montre des lésions de rachitisme intense.

A l'inspection, nous observons de la conjonctivite purulente; un jetage muqueux bilatéral; une respiration courte, accélérée, costale.

A l'auscultation, à gauche, respiration rude et par endroits soufflante, des râles ronflants au niveau de la partie moyenne de la poitrine, sibilants et muqueux ail-

leurs; un cœur accéléré et faible. Après des fumigations, une friction sinapisée, nous injectons de la soluseptazine, 80 cc. et de la dihydro-septomycine-retard : 0,50 gramme le matin et 0,50 gramme le soir.

Les jours suivants, avec le même traitement accompagné d'injections de sérum glucosé, les symptômes respiratoires s'aggravent. La respiration de plus en plus courte, de plus en plus rapide est accompagnée d'un jetage abondant, d'un souffle labial et d'une toux fréquente.

Après trois jours de traitement, nous ne remarquons aucune amélioration, le chien tombe en hypothermie et meurt.

A l'autopsie : Sur le poumon, nous relevons des lésions de broncho-pneumonie au stade d'hépatisation grise et d'autre part, une néphrite aiguë et de la splénomégalie.

***

Observation V.

Chien Loulou, 6 mois.

Un mois auparavant, le chien présentait la forme cutanée de la maladie de Carré. Les trisulfamides ont amené une guérison rapide, mais une nouvelle visite montre une respiration discordante, une toux sèche, quinteuse, courte, douloureuse, une gorge très sensible.

A l'auscultation, une inspiration saccadée, une expiration soufflante, un cœur accéléré, mais bien frappé.

Le premier jour, la température était de 39°9, tombe le soir à 39°2, après des fumigations, une friction de teinture d'iode sous la gorge, une friction sinapisée sur la poitrine et deux injections de dihydro-streptomycine-retard.

Dès le lendemain, le chien plus gai, recommence à manger, malgré la même respiration discordante. La toux est devenue plus grasse et nous refaisons le même traitement. Trois jours après nous arrêtons les soins et l'animal quitte la clinique ne présentant plus aucun signe de maladie.

***

Observation VI.

Chien Berger Allemand, 9 mois.

Soigné quelques jours auparavant pour une angine, nous faisons actuellement le diagnostic de broncho-pneumonie, caractérisée par un jetage épais, muco-purulent, abondant, une dyspnée intense, une toux sèche, petite, avortée, douloureuse.

A la percussion, une zone de submatite antéro-inférieure. A l'auscultation, des râles ronflants, sibilants et muqueux des deux côtés de la poitrine. Le tout est accompagné d'inappétence, de vomissements glaireux et d'une diarrhée abondante.

Le matin et le soir nous donnons des fumigations, faisons une friction sinapisée et injectons de la dihydrostreptomycine-retard (0,50 gramme matin et soir) et nous lui faisons absorber de la talidine.

Les six jours suivants, le chien ne présente que des symptômes respiratoires atténués et à la fin, la respiration est moins pénible, avec des râles moins nombreux, mais au septième jour, très abattu, il reste en décubitus, les yeux enfoncés dans les orbites avec des myoclonies généralisées. Il meurt dans la soirée.

A l'autopsie : Le poumons présente un œdème généralisé, une pneumonie au stade d'hépatisation rouge sur le lobe basilaire droit.

Le cœur : de la myocardite aiguë digénérative.

Le rein : de la néphrite diapédétique.

Le foie : de la congestion; en mouvement de cirrhose quelques ilôts de nécrose.

L'estomac : de la gastrite aiguë.

***

OBSERVATION VII.

Chienne Setter Anglais, 20 mois.

Très abattue depuis quinze jours, nous faisons le diagnostic de laryngo-trachéo-bronchite

Un jetage muco-purulent abondant obstrue les narines. La respiration est discordante, rude. La toux sèche, courte, douloureuse, par accès.

La percussion ne montre rien, mais à l'auscultation, nous percevons une respiration rude et ronflante, avec quelques râles ronflants, sibilants et muqueux. Le cœur est accéléré, mais bien frappé. La température est de 39°4.

Nous pratiquons immédiatement une friction sinapisée; des fumigations et nous injectons en intramusculaire : 300.000 U. O. de pénicilline et en sous-cutanée : 0,50 gramme de dihydromycine-retard.

Les jours suivants, la respiration devient plus facile; le jetage diminue, la toux est plus grasse. Nous injectons chaque jour de la dihydromycine-retard : 0,50 gramme matin et soir, de l'huile camphrée : 10 cc. et du sérum glucosé : 50 cc.

Huit jours après, les symptômes respiratoires ayant entièrement disparu, le cœur étant normal, laissent place à une diarrhée abondante, des myoclonies et de l'incoordination motrice que nous devons attribuer à une complication digestive et nerveuse tardive de la maladie de Carré.

***

Observation VIII.

Chien Berger Allemand, 9 mois.

Très abattu depuis quelques jours, le premier examen révèle une respiration rude, dyspnéique, accélérée; une toux sèche, quinteuse, douloureuse; un jetage séreux, peu abondant.

La percussion est normale.

A l'auscultation, nous percevons quelques râles bronchiques et un cœur accéléré.

Après une friction iodée sous la gorge et un sinapisme, nous injectons 100 cc. de soluseptazine. Le lendemain, les symptômes étant les mêmes, nous badigeonnons le pharynx et le larynx avec du pénisulfa. Le matin nous injectons : 300.000 U. O. de pénicilline. Le soir : 0,50 gramme de dihydro-streptomycine-retard.

Le chien s'intéresse de nouveau à tout et nous continuons toujours le même traitement : pénisulfa et streptomycine.

Quatre jours après, plus aucun signe n'étant visibles, nous le laissons en observation.

Les mêmes symptômes ayant réapparu, nous injectons à nouveau de la pénicilline, de la dihydro-streptomycine et du sérum glucosé.

Ainsi, petit à petit, l'état général devient normal et la guérison complète est assurée au bout de cinq jours.

⁂

Observation IX.

Chienne race commune, 4 mois.

Abattue, triste, ayant une température de 39°9. Cette chienne présente un jetage muco-purulent abondant, une toux forte, sonore, rauque. Le larynx et le pharynx sont sensibles. La respiration est accélérée, discordante.

La percussion ne décèle rien, mais l'auscultation nous permet d'entendre une respiration rude, avec des râles sibilants des deux côtés.

Le premier jour, nous faisons une friction de teinture d'iode, un sinapisme, des fumigations et deux injections hypodermiques de dihydro-streptomycine-retard : 0,50 gramme le matin, 0,50 gramme le soir.

Deux jours après, la chienne ne tousse plus; le jetage est moins abondant, la respiration moins accélérée, mais elle est toujours très abattue, avec une température oscillant entre 39°5 et 40° et elle meurt le troisième jour.

A l'autopsie : des signes de broncho-pneumonie aiguë pseudo-lobaire au stade d'hépatisation grise sur le lobe moyen et à la partie supérieure du lobe antérieur droit; un œdème abondant et de la congestion.

Nous observons aussi de la pleurésie chronique et un début de néphrite.

Observation X.

Chien race commune, 5 mois.

Nous avons un cas de maladie de Carré à localisation cutanée et une légère parésie du train postérieur. En outre, ce chien présente des lésions de gâle sarcoptique.

Les trois premiers jours, nous injectons de la dihydrostreptomycine-retard: 0,50 gramme le matin, 0,50 gramme le soir, et par voie intraveineuse de la bévitine et de l'uroformine.

La démarche devient aisée. La température de 40°2 au début, reste autour de 39° et ainsi quatre jours après, il n'y a plus aucun signe de localisation cutanée, ni de parésie.

Nous arrêtons notre traitement, laissant à la Clinique de Parasitologie continuer celui de la gâle.

***

Observation XI.

Chien Berger Allemand, 8 mois.

Dans un état extrême de misère physiologique, avec de la maigreur et un rachitisme intense, nous le traitons contre la gâle sarcoptique avec du vétacar.

A sa guérison, il est triste, abattu, sans appétit, et nous percevons sur son abdomen de nombreuses taches de purpura.

Pendant trois jours, nous injectons matin et soir de l'adrénoxyl.

Le quatrième jour, il n'y a plus de purpura et nous remarquons un début de conjonctivite purulente, surtout à l'œil droit.

Nous le nettoyons pendant six jours et nous appliquons, deux fois par jour de la pommade à l'oxyde jaune de mercure; ainsi la conjonctivite disparaît, l'appétit revient, le chien est gai et nous le croyons en voie de guérison.

Le huitième jour, nous sommes attirés par son abattement, son inappétence, un jetage muco-purulent, des yeux chassieux, des tremblements musculaires et une température de 39°9.

La percussion montre une légère submatite antéro-inférieure.

A l'auscultation, nous percevons une inspiration rude, du tirage respiratoire, mais pas de discordance. Surtout du côté gauche et en région inférieure, nous entendons quelques râles sibilants. Le cœur est très accéléré.

Après un sinapisme, des fumigations, le nettoyage des yeux, nous provoquons un abcès de fixation et nous injectons de la soluseptazine : 80 cc.

Les trois jours suivants, nous injectons, le matin : 300.000 U. O. de pénicilline par voie intramusculaire et le soir : 0,50 grammes dihydro-streptomycine-retard par voie hypodermique.

Quatre jours après la température est devenue normale : 38°6. Le chien est gai, présente un bon appétit et n'a plus aucun signe des affections respiratoires, oculaires, cutanées et cardiaques.

Observation XII.

Chien Griffon, 8 mois.

Présentant une semaine auparavant une crise d'épilepsie, nous l'observons pendant trois jours, temps pendant lequel il n'en présente aucune.

L'examen des fescées nous montre trois ascarides et un strongle. Nous lui faisons alors ingérer 2 cc. de toluène.

Le lendemain, très abattu, ayant une température de 40°2, nous observons un léger jetage, une respiration discordante.

La percussion et l'auscultation ne laissent rien percevoir.

Nous injectons : 300.000 U. O. de pénicilline le matin par voie intramusculaire; 0,50 gramme de dihydro-streptomycine-retard le soir, par voie sous-cutanée.

Dès le lendemain, tous les signes ont disparu; la température est retombée à 38°5; nous n'avons observé aucune crise d'épilepsie et le chien quitte la clinique en excellent état.

***

Observation XIII.

Chien Groenland, 4 mois.

Nous observons un chien qui, depuis quelques jours, en plus d'une anorexie complète, a une toux petite, sèche, douloureuse; un pharynx et un larynx très sensibles à la

palpation. Des deux narines s'écoule un jetage purulent, assez abondant.

La respiration est accélérée, rude.

A la percussion, nous entendons de la submatite et à l'auscultation, quelques râles ronflants et sibilants. La température est de 40°.

Nous injectons, par voie intramusculaire: 300.000 U. O. de pénicilline. Puis nous faisons un sinapisme, une friction de teinture d'iode sous la gorge; un badigeonnage au bleu de méthylène du pharynx et du larynx et des fumigations à l'eucalyptus.

Le soir, nous injectons 0,50 gramme de dihydro-streptomycine-retard.

Nous faisons le même traitement pendant quatre jours, et ainsi les symptômes respiratoires sont atténués. Cependant, dans la soirée, la température de 39°3 remonte à 40°, et nous observons une crise d'épilepsie violente. Ceci pendant deux jours où il reste très abattu, presque inconscient.

Sur la demande du propriétaire, nous faisons l'autopsie.

Tous les organes sont normaux; seul le poumon présente en surface, aux lobes antérieurs, une décoloration, celle de l'hépatisation grise, mais sur différentes incisions et après pression, nous ne voyons plus aucun signe de broncho-pneumonie.

Le cerveau et le cervelet ne présentent aucun signe macroscopique.

Observation XIV.

Chien Setter Irlandais, 8 mois.

Nous observons un jetage muco-purulent très abondant, une respiration dyspnéique et discordante, une toux rauque et pénible.

A la percussion, de la submatite antéro-inférieure.

A l'auscultation, la respiration est rude et nous entendons quelques râles ronflants et crépitants. Le cœur est très accéléré.

La température est de 40°2 et, depuis quelques jours, le tout est accompagné d'anorexie.

Dès le début, après des fumigations, un sinapisme, un abcès de fixation, nous injectons le matin : 250.000 U. O. de pénicilline par voie intramusculaire et 0,50 gramme de dihydro-streptomycine-retard.

Nous faisons le même traitement le soir, et la température n'est plus que de 39°2.

Pendant trois jours, nous faisons le même traitement, mais le chien présente toujours les mêmes signes, le jetage est abondant, strié de sang, les yeux sont chassieux et nous observons quelques myoclonies.

Le chien étant mort, nous trouvons à l'autopsie de la pneumonie tuberculeuse pseudo-lobaire, de l'emphysème, de la strongylose.

Le foie est congestionné avec un mouvement de cinhose,

La rate : splénité chronique.

Observation XV.

Chien Chow-Chow, 1 an.

Pendant deux jours, nous traitons sa conjonctivite avec de l'électrargol, et des applications de pommade à l'oxyde jaune de mercure. Puis nous lui faisons absorber du sirop de citrate de soude.

Le troisième jour, la diarrhée étant très abondante, nous lui faisons absorber 10 comprimés de ganidan en deux fois. Nous faisons le même traitement de la conjonctivite.

Deux jours après apparaissent les signes respiratoires de la maladie de Carré. La respiration est dyspnéique, discordante; des narines s'écoule un jetage muco-purulent.

La percussion montre quelques ilôts de matité.

A l'auscultation, nous percevons quelques râles bronchiques.

Deux injections sous-cutanées de dihydro-streptomycine-retard : 0,50 gramme le matin, 0,50 gramme le soir sont accompagnées de fumigations.

Le lendemain, les symptômes s'aggravent, la température avoisine 40° ; la respiration est accélérée, discordante, avec un souffle labial accusé et un jetage sanguinolent.

A l'auscultation, nous percevons des râles expiratoires.

Nous faisons le même traitement que la veille et nous lui ajoutons : 300.000 U. O. de pénicilline, 50 cc. de sérum glucosé et 10 cc. d'huile éthéro-camphrée. Ceci pendant trois jours et l'évolution se termine par la mort.

A l'autopsie : Pneumonie aiguë suppurée. Lésions nécrotiques sur le foie.

Néphrite aiguë.

Entérite aiguë.

***

Observation XVI.

Chien Berger Allemand, 6 mois.

Depuis une semaine le chien présente une respiration dyspnéique, avec une toux fréquente, courte, douloureuse. Des narines s'écoulent un abondant jetage muqueux.

La percussion ne révèle rien et à l'auscultation, nous entendons une respiration très rude.

Ce qui attire en plus notre attention, c'est un état prononcé de rachitisme.

Nous faisons des fumigations, nous provoquons un abcès de fixation et nous injectons de la dihydro-streptomycine-retard : 0,50 gramme le matin, 0,50 gramme le soir.

Deux jours après, à la suite des mêmes traitements, le chien meurt dans la nuit.

A l'autopsie : Pneumonie aiguë lobaire au stade d'hépatisation grise.

Myocardite aiguë dégénérative.

Le foie est congestionné et a des mouvements de cirrhose.

Observation XVII.

Chien Bleu d'Auvergne, 8 mois.

Nous traitons un chien ayant un début de bronchite capillaire, avec une conjonctivite prononcée de la blépharite et en plus de la néphrite.

La respiration est accélérée, dyspnéique; la toux est fréquente, quinteuse, douloureuse.

Les narines laissent sourdre un abondant jetage muqueux.

La percussion nous permet d'entendre une zone de submatité.

A l'auscultation, nous entendons quelques râles muqueux à petite bulle.

A la palpation, les reins sont douloureux et à chaque miction, s'écoule une urine foncée.

La température est de 39°4.

Nous injectons de l'uroformine par voie intraveineuse; nous faisons un sinapisme et des fumigations. Sur les yeux nous appliquons de la pommade à l'oxyde jaune de mercure.

Nous faisons le même traitement pendant trois jours, que nous complétons en injectant : 300.000 U. O. de pénicilline, le matin, par voie intramusculaire et 0,50 gramme de dihydro-streptomycine-retard le soir, par voie hypodermique.

Les reins sont peu douloureux et l'urine prend alors un aspect normal. La respiration est calme.

Dès le lendemain, les symptômes respiratoires s'aggravent à nouveau; la température remonte à 40°2.

Nous provoquons un abcès de fixation, nous faisons un nouveau sinapisme, des fumigations et nous injectons de la dihydro-streptomycine-retard : 0,50 gramme le matin, 0,50 gramme le soir et 50 cc. de sérum glucosé. Nous appliquons toujours sur les yeux de la pommade à l'oxyde jaune de mercure.

Les signes s'amenuisent peu à peu et disparaissent. Le quatrième jour, nous ne faisons que des fumigations et une seule injection de sérum glucosé. Deux jours après, le chien quitte la clinique, ne présentant plus aucun symptôme.

***

Observation XVIII.

Chien des Pyrénées, 4 mois.

Depuis quelques jours, il a une toux sèche, quinteuse, douloureuse; une respiration discordante. Des narines s'écoule un léger jetage muqueux.

La percussion montre quelques petits ilôts de submatité et l'auscultation, nous fait entendre des râles muqueux à grosse bulle et un cœur accéléré, mais bien frappé.

De plus, ce chien a des signes d'un rachitisme assez accusés. La température est de 39°6.

Nous injectons de la dihydro-streptomycine-retard, 0,50 gramme le matin; 0,50 gramme le soir.

Une ampoule de Gadéol par voie intramusculaire et nous lui faisons absorber deux ampoules d'orthosiphène

Clin. Le lendemain, présentant les mêmes symptômes, nous faisons un sinapisme sur la poitrine, une friction de teinture d'iode sous la gorge, et nous ajoutons une injection de sérum glucosé 50 cc. et une de sérum antigangréneux : 10 cc.

Les troisième et quatrième jour, nous n'entendons plus de râles, mais une respiration rude, qui, le cinquième jour, devient normale.

Nous continuons toujours les injections de streptomycine que nous réduisons d'abord à 0,50 gramme par jour, 0,25 gramme le matin, 0,25 gramme le soir, et deux jours après à 0,25 gramme par jour en deux fois.

Nous lui faisons absorber en plus : 4 cachets de sulfamides (Trisulfal-Médial) et une cuillerée à café d'huile de foie de morue.

Nous arrêtons enfin tout traitement, ne présentant plus aucune trace de lésion pulmonaire et nous lui faisons seulement absorber de l'huile de foie de morue le matin et de l'orthosiphène Clin le soir.

***

Observation XIX.

Chien Braque Allemand, 15 mois.

Dans un état important de misère physiologique, nous traitons tout d'abord la démodécie. Quinze jours après, nous sommes attirés par sa respiration discordante, dyspnéique, un jetage purulent important, un souffle labial, une toux sèche, avortée, quinteuse.

A la percussion, nous entendons un îlôt de submatite antéro-inférieur, et à l'auscultation, des râles sibilants et des râles ronflants. Il est donc atteint de broncho-pneumonie.

Sa température est de 39°8.

Nous faisons un sinapisme, une friction de teinture d'iode sous la gorge, puis nous provoquons un abcès de fixation et nous injectons : 0,50 gramme de dihydro-streptomycine-retard, le matin; 0,50 gramme le soir. Le lendemain, nous injectons la même quantité de dihydro-streptomycine et nous traitons la diarrhée qui vient de faire son apparition en lui faisant ingérer 6 comprimés de talidine.

Toute la journée, nous faisons de nombreuses fumigations et des applications de vaseline goménolée autour des narines.

Les jours suivants, nous n'entendons plus aucun râles; seule respiration est rude, et le jetage qui persistait, disparaît le septième jour.

Pendant ce temps, nous avons fait les deux premiers jours, des injections de dihydro-streptomycine-retard : 0,50 gramme le matin, 0,50 gramme le soir, et les jours suivants; seulement une injection par jour de sérum glucosé.

Deux jours après, le jetage purulent réapparaît, mais ni la percussion, ni l'auscultation ne révèlent aucune affection pulmonaire; nous ne faisons alors que de nombreuses fumigations et des injections de sérum glucosé.

Ainsi le chien peut quitter la clinique, ne présentant plus aucun signe alarmant.

Observation XX.

Chien Setter Irlandais, 6 mois.

Traité auparavant pour une angine, nous remarquons alors une laryngo-trachéo-bronchite.

La toux est sèche, quinteuse, avortée; la respiration est accélérée. A la percussion, tout est normal, mais à l'auscultation, nous percevons une respiration rude avec des râles muqueux abondants.

Des narines s'écoule un léger jetage purulent.

La température est de 40°1.

Nous injectons 80 cc. de soluseptazine, 5 cc. d'huile éthéro-camphrée, 50 cc. de sérum glucosé.

Nous provoquons un abcès de fixation et nous faisons un sinapisme, une friction de teinture d'iode sous la gorge et des fumigations.

Le lendemain, apparaissent les signes de broncho-pneumonie, avec une respiration discordante, dyspnéique, un jetage très abondant provoque un souffle labial. La percussion nous révèle quelques ilôts de matité et l'auscultation des râles muqueux et des râles sibilants.

La température est de 40°2. Nous injectons le matin 0,50 gramme de dihydro-streptomycine-retard, 5 cc. d'huile éthéro-camphrée, 50 cc. de sérum glucosé. Le soir 0,50 gramme de dihydro-streptomycine-retard. Le troisième jour, nous ne percevons plus de râles; seule la respiration est rude, discordante.

Nous faisons le même traitement et débridons l'abcès de fixation.

Le quatrième jour, la respiration est moins accélérée. la température n'est plus que 39°5; le chien a repris un bon appétit. Nous faisons le même traitement.

Le cinquième jour, nous arrêtons tout traitement et nous le laissons en observation pendant les deux jours suivants. Le chien peut alors quitter la clinique, ne présentant plus aucun signe de broncho-pneumonie.

***

Observation XXI.

Chien race commune, 7 mois.

Ce chien présente depuis assez longtemps une toux grasse, quinteuse, expectorante. La respiration est légèrement discordante. Nous n'entendons rien à la percussion, mais à l'auscultation, nous percevons quelques râles humides. Nous commençons par un sinapisme et des fumigations que nous maintenons pendant quelques jours et nous lui faisons absorber un sirop calmant et expectorant.

L'appétit étant devenu normal, le chien étant gai, nous n'entendons plus aucun râle et nous lui donnons que de l'huile de foie de morue.

Deux jours après la température atteint 40°2, la respiration est rude, dyspnéique et nous entendons à nouveau des râles humides.

Nous refaisons un sinapisme, des fumigations et nous injectons 60 cc. de soluseptazine. Nous lui faisons absorber 6 comprimés de ganidan pour lutter contre la diarrhée.

Les trois jours suivants, nous injectons de la dihydrostreptomycine-retard : 0,50 gramme le matin, 0,50 gramme le soir. La température devient normale, le chien est de nouveau gai, la respiration est normale et nous arrêtons tout traitement.

Nous l'observons pendant trois jours et le chien quitte la clinique, ne présentant plus aucun signe.

CONCLUSIONS

L'examen microscopique du contenu de l'arbre respiratoire infecté, nous a montré la multitude et la diversité des germes microbiens déterminant ces affections.

Leur coloration, nous a permis de voir des gram-positifs et des gram-négatifs, donc des germes sensibles ou non à la streptomycine.

Cependant, nous avons en notre possession un antibiotique agissant contre les gram-négatifs et les gram-positifs, contre des germes pénicillino-résistants et nous pouvons l'utiliser dans les conditions suivantes :

1° Frapper fort, vite et longtemps;

2° Injecter des doses quotidiennes de 1 gramme dès le début et les diminuer dès que les symptômes alarmants ont disparu;

3° Retenir les associations médicamenteuses; en particulier : streptomycine-pénicilline;

4° Si après trois ou quatre jours, on n'apprécie pas une amélioration sensible, il est inutile de poursuivre le traitement;

5° Il y a intérêt à poursuivre la médication quelque temps après la guérison pour éviter les rechutes, surtout

si l'on est en présence des formes les plus graves de l'affection.

Agissant ainsi, nous sommes, à l'heure actuelle, en présence d'une des meilleures thérapeutiques des affections pulmonaires du chien, dues à des germes streptomycino-sensibles.

Vu : *Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire,*
rapporteur,
E. Darraspen.

Vu : *Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire,*
P. Pons.

Vu : *Le Président de la Thèse,*
Morel.

Vu : *Le Doyen,*
Pour le Doyen,
L'Assesseur,
Brustier.

Vu et permis d'imprimer,
Toulouse, le 25 octobre 1950.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
Dottin.

BIBLIOGRAPHIE

ABAZA. — La streptomycine : Etude expérimentale et thérapeutique. 1947.

BARON. — Incidents et accidents du traitement par la streptomycine, 1948.

BENHAMOU. — La pratique des antibiotiques. *Les actualités médico-chirurgicales pratiques*, 1948.

BENHAMOU et DESTAMG. — Les accidents sanguins au cours de la streptomycinothérapie, 1948.

BERNARD, KREIS et NETTER. — Concentration en streptomycine du sang et de l'urine, après injection I. M. d'une dose unique de 500.000 U. O.

BICKEL. — La streptomycine et ses applications thérapeutiques, 1947.

DUCKE. — A propos de la streptomycine en tant qu'agent thérapeutique, 1947.

CORCT, JOUBERT et BOYER. — Extraction d'un antibiotique d'un mycélium d'actynomyes griseux, 1947.

GRUMBACH, MOUSSET et BOYER. — Sensibilité et accoutumance des germes à la streptomycine, 1947.

GUILLEMEIN. — La toxicité de la streptomycine, 1947.

LAMENSANG, BOYER. — Récupération de la streptomycine dans les urines, 1947.

LEVADITÉ. — La streptomycine, *Presse Médicale*, 1947, octobre.

RAMON, RICHOU et RAMON. — Les solutions de streptomycine, leur stabilité, section du formol, *Académie Scientifique*, 1947.

RAMON et RICHOU. — Considérations générales sur les substances antibiotiques, antidotiques et diostasiques des cultures de *B subtilés, P. notatrem, A. griseus*. Les applications des complexes antagonistes en médecine vétérinaire, *Bulletin Académie Vétérinaire*, mai 1947.

TAPIE. — Premiers essais de traitement par la streptomycine au Centre Régional de Toulouse, *Toulouse Médical*, 1948.

MORNI, NEKLEL, PICHON. — La streptomycine, 1949.

ROUX. — Constitution chimique et possibilités réactionnelles de la streptomycine, *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 1950.

LAMOUROUX et LEBEAU. — Sérothérapie, chimiothérapie et antibiotiques chez les carnivores. *Bulletin Social Vétérinaire Pratique, Journée*, 1950.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION. 7

PREMIÈRE PARTIE. — *Les formes respiratoires de la Maladie de* CARRÉ 9

I. Symptomatologie. 10

II. Lésion. 11

III. Prophylaxie. 12

IV. Traitement. 12

DEUXIÈME PARTIE. — *La Streptomycine* 15

I. Historique. 15

II. La Streptomycine. 17

Souches actives.

Concentration et purification.

Propriétés générales.

Dérivés de la streptomycine.

Titrage.

Propriétés biologiques.

III. Circulation dans l'organisme. 25

IV. La streptomycinothérapie. 29
Mode d'administration.
Retour à l'élimination.
Posologie.
Association médicamenteuse.
Incidents - Accidents.

TROISIÈME PARTIE. 35

I. Résultats obtenus. 35

II. Observations. 37

CONCLUSION. 61

BIBLIOGRAPHIE. 63